

# 実験的閉塞性黄疸における dibutyryl cyclic adenosine monophosphate 負荷時の血糖および膵ホルモンの変動

群馬大学医学部第2外科学教室 (主任: 泉雄 勝教授)

込 谷 淳 一

閉塞性黄疸における糖代謝異常, 膵内分泌能を研究する目的で, 実験的閉塞性黄疸犬にて経時的に dibutyryl cyclic adenosine monophosphate (DB-cAMP) を負荷し (1群 [n=5]: 3mg/kg one shot 門脈内投与, 2群 [n=5]: 0.2mg/kg/min で2時間持続門脈内投与), 血糖およびインシュリン, グルカゴンの変動を観察した。その結果, DB-cAMP 負荷時血糖の上昇を認めたが, 総胆管結紮後, 黄疸の進行に従って DB-cAMP 負荷時の血糖上昇反応は減弱した。DB-cAMP 負荷により末梢血および門脈血中の immunoreactive insulin (IRI) は上昇したが, IRI 上昇反応は黄疸の進行に従って減弱した。黄疸時にも DB-cAMP 負荷時の IRI 初期反応は温存された。DB-cAMP 負荷前の immunoreactive glucagon (IRG) 値は黄疸前に比べ黄疸時に高値を呈した。DB-cAMP 負荷後の IRG 反応は黄疸前では1群ではほとんど変化せず, 2群はやや低下した。それに対して, 黄疸時では oGTT 時の IRG 奇異反応に類似した IRG の上昇反応を呈した。

**Key words:** obstructive jaundice, dibutyryl cyclic adenosine monophosphate, carbohydrate metabolism, insulin, glucagon

## 結 言

閉塞性黄疸時には肝炎や肝硬変などの他の肝疾患と同様に糖代謝が障害され耐糖能が低下することはすでによく知られている。その原因として肝細胞障害, 肝血流減少などが考えられるが, 特に膵内分泌異常があげられる。また, hepatotrophic factor としての膵ホルモンの黄疸障害肝への役割が注目されてきた。閉塞性黄疸の病態解明に膵ホルモンの動態が重視され, 経口および経静脈的ブドウ糖負荷<sup>1)~6)</sup>, グルカゴン負荷<sup>7)8)</sup>, アルギニン負荷<sup>9)</sup>, CCK 負荷<sup>10)</sup>などの負荷試験が施行され優れた成績が示されているがまだ不明な点も多い。急性循環不全改善剤<sup>11)</sup>として臨床的に評価されている dibutyryl cyclic adenosine monophosphate (以下 DB-cAMP と略す) は最近グルカゴン負荷後 cyclic AMP 上昇の欠如または減弱した肝不全例への応用など肝疾患治療剤としてもその有用性が示唆され<sup>12)</sup>, また血糖上昇作用<sup>13)</sup>, インシュリン分泌増加作用<sup>14)</sup>を持つことで耐糖能検査, 膵内分泌機能検査としての可能性が期待されている<sup>15)16)</sup>。

今回雑種成犬を用い総胆管結紮により閉塞性黄疸を作成し, DB-cAMP を負荷し, 血糖, 末梢血および門脈血中のインシュリンとグルカゴンの変動を観察した。DB-cAMP の閉塞性黄疸の糖代謝および膵内分泌に及ぼす影響を検討し, 閉塞性黄疸の病態に関して若干の知見を得たので報告する。

## 対象および方法

体重8~14kgの雑種成犬10頭を用い閉塞性黄疸を作成し, (1) 黄疸作成前(以下黄疸前), (2) 黄疸作成後1週目(以下黄疸1週目), (3) 黄疸作成後2週目(以下黄疸2週目), (4) 黄疸作成後3週目(以下黄疸3週目)にて門脈系より DB-cAMP を負荷し, 血糖(以下 BS), 末梢血中および門脈血中のインシュリン(以下 IRI) とグルカゴン(以下 IRG) を測定した。

DB-cAMP 投与量および方法は, 1群(5頭)は3mg/kg を門脈内 one shot 注入とし, 2群(5頭)は0.2mg/kg/min にて門脈内持続注入(2時間)とした。1群では, DB-cAMP 負荷前, 負荷後10分, 20分, 30分, 40分, 50分, 60分, 90分, 120分に末梢血および門脈血を同時採血し, 2群では, DB-cAMP 負荷前, 負荷開始後5分, 10分, 15分, 30分, 45分, 60分, 90分, 120分に同様に採血した。

12時間禁食後ネブタール0.5mg/kg 静脈麻酔し、気管内挿管, respirator 使用し room air にて人工呼吸とした。黄疸前の負荷試験を施行した後、総胆管を臍上縁にて結紮切断し黄疸犬を作成した。末梢血採血用 line は外頸静脈より canulation し、また、門脈血採血用 line は回腸静脈より肝門部門脈内まで canulation し、それぞれ皮下を通し留置した。黄疸 1 週目, 2 週目, 3 週目の負荷試験も同様の静脈麻酔人工呼吸下にて施行した。

血糖は弗化ソーダ添加ヘパリンにより得られた静脈血漿についてグルコースオキソゲンゼ法により測定した。IRI は「インスリン RIA ビーズ」キット (ダイナポット) にて測定した。IRG はトラジロール添加 EDTA により得られた血漿について「グルカゴン第 1」キット (第 1 ラジオアイソトープ研究所) により測定した。その他肝機能の指標として GOT, GPT, ALP, 総ビリルビンを測定した。論文中の成績は、平均値±標準偏差 (M±SD) で示し、統計学的解析は t 検定を用い、 $p < 0.05$  以下を有意の差とした。

結 果

1. 総ビリルビン, GOT, GPT, ALP

総ビリルビン値, GOT, GPT, ALP は総胆管結紮後経時的に有意に上昇しその変動は Table 1 のごとくであった。

2. 血糖

1) DB-cAMP 3mg/kg one shot 注入群 (1群)

DB-cAMP 負荷前の血糖値は黄疸前が  $97.0 \pm 5.8$  mg/dl であったが、黄疸 1 週目, 2 週目, 3 週目では

それぞれ  $91.8 \pm 8.8$  mg/dl,  $78.6 \pm 5.9$  mg/dl,  $78.6 \pm 3.7$  mg/dl と低下した。

DB-cAMP 負荷後の血糖反応曲線は黄疸前では負荷後有意に上昇し10分にて最高値  $138.6 \pm 12.1$  mg/dl をなし、徐々に低下し、負荷後40分にて前値に帰した。黄疸 1 週目, 2 週目, 3 週目でも DB-cAMP 負荷後上昇し10分にて最高値をなし、徐々に低下し40~50分にて前値に帰したが、黄疸の進行に従ってその反応は減弱する傾向が認められた。高値を呈した負荷後10分, 20分では黄疸前に比べ黄疸時有意に低値を示し、さらに2週目, 3週目では1週目に対しても有意差が認められた (Fig. 1)。

Fig. 1 Response curve of blood glucose to one-shot injection of DB-cAMP 3mg/kg (group 1). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

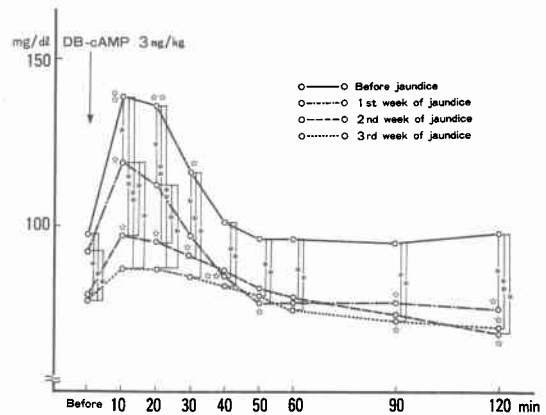


Fig. 2 Increase in blood glucose in response to one-shot injection of DB-cAMP 3mg/kg (group 1). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

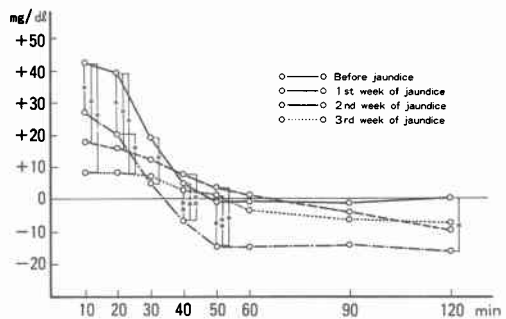


Table 1 Results of liver function test in jaundice dogs (Mean±SD). The upper figures represent the results for group 1, the lower figures, the results for group 2. The marks show significant differences in comparison with values before jaundice \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

	Before jaundice	1st week of jaundice	2nd week of jaundice	3rd week of jaundice
Total bilirubin mg/dl	0.18±0.08 0.12±0.04	3.5±1.1** 3.8±1.2**	5.1±2.0** 6.1±2.4**	7.5±3.0** 8.5±2.5**
GOT mU/ml	41.0±9.3 37.8±17.7	103.2±29.7* 142.8±60.3*	119.2±40.2* 147.8±72.2*	169.0±47.6** 183.0±75.5*
GPT mU/ml	27.0±4.2 27.2±8.6	227.6±89.5** 181.0±70.3*	311.0±136.2** 282.0±90.9**	371.0±146.1** 379.6±97.3**
ALP mU/ml	166.0±65.5 156.0±65.3	4867.2±1995.2** 3904.4±2837.1*	12124.0±4039.4** 14313.1±6740.4**	20276.0±11645.2** 20080.0±9732.5**

DB-cAMP 負荷後血糖上昇度 ( $\Delta$ BS) を負荷後血糖値より負荷前血糖値を引くことにより求めると Fig. 2のごとくであった。黄疸前のDB-cAMP 負荷後10分の $\Delta$ BSは $41.6 \pm 12.7$ mg/dlであり、黄疸1週目、2週目、3週目のそれはそれぞれ $27.0 \pm 16.7$ mg/dl,  $18.0 \pm 10.8$ mg/dl,  $8.2 \pm 7.8$ mg/dlと黄疸の進行に伴い減少し、それぞれ黄疸前と有意差が認められた。

### 2) DB-cAMP 0.2mg/kg/min 持続注入群 (2群)

DB-cAMP 負荷前の血糖値は黄疸前が $97.2 \pm 6.0$ mg/dlであったが、黄疸1週目、2週目、3週目ではそれぞれ $88.6 \pm 15.5$ mg/dl,  $81.2 \pm 21.0$ mg/dl,  $82.6 \pm 11.6$ mg/dlと低下した。

DB-cAMP 負荷開始後の血糖反応曲線は、黄疸前では負荷開始後30~45分までに急激に上昇し、その後有意に高値を持続した。黄疸時でも同様に血糖上昇反応が認められたが、黄疸の進行に従ってその反応は有意に減弱した (Fig. 3)。

### 3. インシュリン

#### 1) DB-cAMP 3mg/kg one shot 注入群 (1群)

##### a. 末梢血中インシュリン

DB-cAMP 負荷前の末梢血中 IRI は黄疸の進行に伴い低下した。

DB-cAMP 負荷後の末梢血中 IRI 反応曲線は、黄疸前では有意に上昇し、負荷後10分にて $49.0 \pm 12.7 \mu$ U/mlと最高値をなし、以後下降し負荷後40分ではほぼ前値に復した。黄疸1週目、2週目では黄疸前と同様に負荷後10分にて最高値をなし、その後低下し負荷後40分ではほぼ負荷前値に帰したが、その反応は黄疸の進行に従って減弱し、黄疸3週目ではDB-cAMP 負荷後ほとんど変化が認められなかった。なお、DB-cAMP 負荷後10分、20分、30分では、黄疸1週目、2週目、3週目のIRI値は黄疸前のIRI値より有意に低く、さらにその黄疸2週目、3週目のIRI値は黄疸1週目のそれより有意に低値であった (Fig. 4)。

##### b. 門脈血中インシュリン

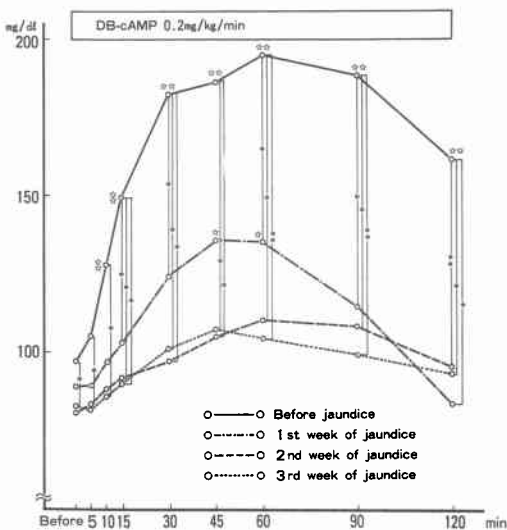
DB-cAMP 負荷前の門脈血中 IRI は末梢血中より高く、末梢血中と同様に黄疸の進行に従って低下した。

DB-cAMP 負荷後の門脈血中 IRI 反応曲線は末梢血より高反応であったが、ほぼ同様の反応を呈し、黄疸前、黄疸1週目、2週目および3週目でもDB-cAMP 負荷後IRIは急上昇し、10分にて最高値をなし、以後下降し40分にてほぼ前値に帰した。また黄疸の進行と平行しその反応は減弱し、最高値を示した10分では黄疸前に対し黄疸1週目、2週目、3週目は有意に低値であり、また黄疸1週目に対しても2週目、3週目は有意に低値を呈した (Fig. 5)。

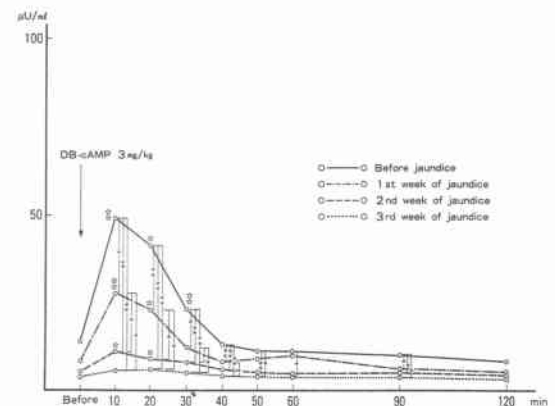
##### c. インスリン末梢血・門脈血比

IRIの末梢血・門脈血比を求めると、DB-cAMP 負荷

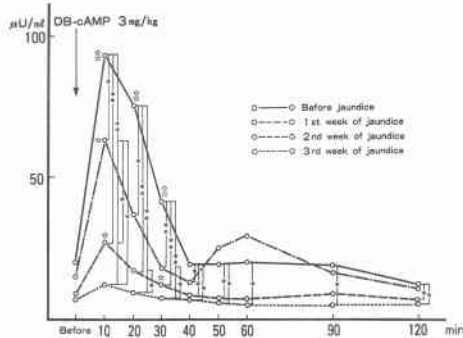
**Fig. 3** Response curve of blood glucose to continuous infusion of DB-cAMP 0.2mg/kg/min (group 2). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading ☆ $p < 0.05$ , ☆☆ $p < 0.01$



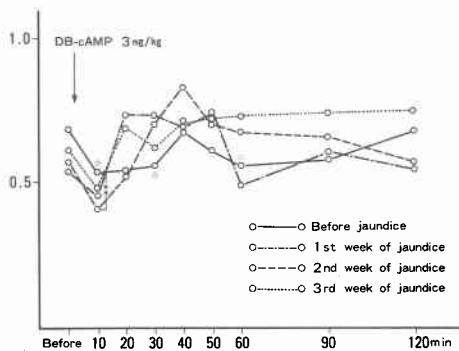
**Fig. 4** Response curve of peripheral vein IRI to one-shot injection of DB-cAMP 3mg/kg (group 1). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading ☆ $p < 0.05$ , ☆☆ $p < 0.01$



**Fig. 5** Response curve of portal vein IRI to one-shot injection of DB-cAMP 3mg/kg (group 1). The marks show significant differences at each point in time \*p<0.05, \*\*p<0.01, in comparison with values before DB-cAMP loading ☆p<0.01, ☆☆p<0.01



**Fig. 6** Response curve of peripheral vein-portal vein IRI molar ratio to one-shot injection of DB-cAMP 3mg/kg (group 1). The marks show significant differences at each point in time \*p<0.05, \*\*p<0.01, in comparison with values before DB-cAMP loading ☆p<0.05, ☆☆p<0.01



前では黄疸前, 黄疸1週目, 2週目, 3週目にて, それぞれ $0.683 \pm 0.097$ ,  $0.541 \pm 0.051$ ,  $0.574 \pm 0.053$ ,  $0.614 \pm 0.174$ となり, 黄疸1週目, 2週目で黄疸前に比べ低下する傾向が認められたが有意差はなかった。IRIの最高値を呈したDB-cAMP負荷後10分では負荷前値より低値となる傾向があり, 黄疸前, 黄疸1週目, 2週目, 3週目で, それぞれ $0.583 \pm 0.033$ ,  $0.460 \pm 0.082$ ,  $0.413 \pm 0.040$ ,  $0.474 \pm 0.152$ となり, 黄疸前に比べ黄疸時低下し, 黄疸2週目では黄疸前に比べ有意に低値であった (Fig. 6)。

2) DB-cAMP 0.2mg/kg/min 持続注入群 (2群)

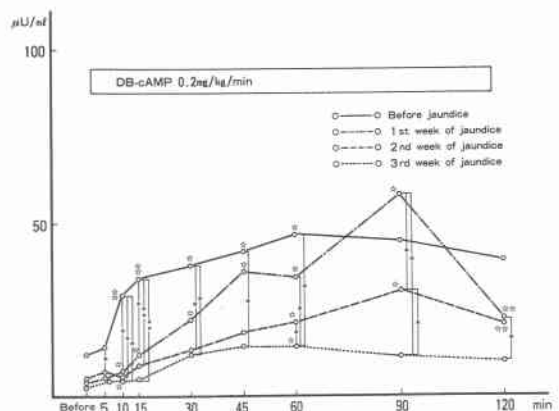
a. 末梢血中インシュリン

DB-cAMP 0.2mg/kg/min 持続負荷開始後, 末梢血中 IRI 反応曲線は, 黄疸前では, 負荷開始後15分までに急激に上昇し, その後緩徐に上昇, 60分にて最高値  $47.0 \pm 21.9 \mu\text{U/ml}$  を呈し以後高値を維持した。黄疸時も IRI の有意な上昇が認められたが, DB-cAMP 負荷開始後早期の IRI の急激な上昇は認められず, 黄疸1週目では負荷開始後徐々に上昇し, 90分にて最高値  $58.4 \pm 26.7 \mu\text{U/ml}$  を呈した。黄疸2週目ではその上昇は弱いながら1週目と同様な曲線を描き90分にて最高値を呈し, 黄疸3週目ではさらにその反応は減弱し45~60分にて最高値となった。DB-cAMP 負荷開始後早期の10分, 15分では, 黄疸前に比べ黄疸1週目, 2週目, 3週目は有意に低値であった (Fig. 7)。

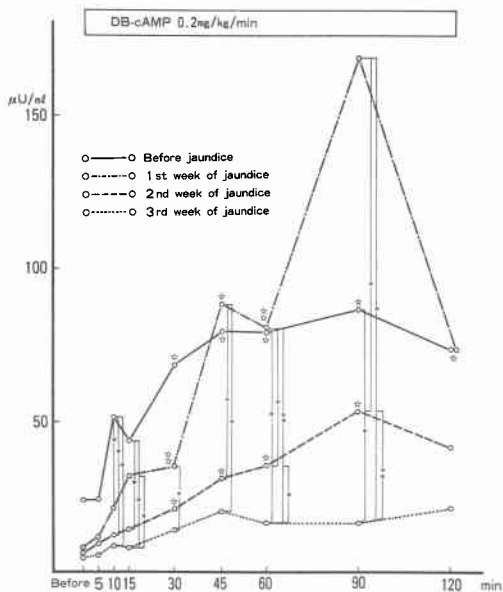
b. 門脈血中インシュリン

DB-cAMP 負荷開始後の門脈中 IRI の反応は末梢血より高値を示したが, ほぼ同様の傾向が認められた。黄疸前では負荷開始後30分まで急激に上昇し, その後は徐々に上昇し, 90分にて最高値  $85.6 \pm 47.1 \mu\text{U/ml}$  を呈した。黄疸時には IRI は徐々に上昇し黄疸1週目, 2週目では90分にてそれぞれ  $167.6 \pm 94.9 \mu\text{U/ml}$ ,  $52.8 \pm 23.3 \mu\text{U/ml}$  と最高値を呈し, 3週目では45分にて最高値  $20.0 \pm 13.0 \mu\text{U/ml}$  を呈し, 黄疸の進行に伴い IRI 上昇反応は有意に低下した。ただし門脈血中では負荷開始後45~90分にて黄疸前より黄疸1週目の IRI 値の方が高値であった (Fig. 8)。

**Fig. 7** Response curve of peripheral vein IRI to continuous infusion of DB-cAMP 0.2mg/kg/min (group 2). The marks show significant differences at each point in time \*p<0.05, \*\*p<0.01, in comparison with values before DB-cAMP loading ☆p<0.05, ☆☆p<0.01



**Fig. 8** Response curve of portal vein IRI to continuous infusion of DB-cAMP 0.2mg/kg/min (group 2). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading ☆ $p < 0.05$ , ☆☆ $p < 0.01$



#### 4. グルカゴン

##### 1) DB-cAMP 3mg/kg one shot 注入群 (1群)

###### a. 末梢血中グルカゴン

DB-cAMP 負荷前の末梢血中 IRG は黄疸時に高値となる傾向があった。

DB-cAMP 負荷後 IRG 反応曲線は、黄疸前ではやや減少する傾向があったが、ほとんど変化しなかった。それに反して黄疸1週目、2週目、3週目の IRG 反応曲線は負荷後上昇傾向にあり、徐々に上昇していき40~60分以後で負荷前値に比べ有意に高値となった。また、その反応曲線は黄疸前に比べ有意に高値を維持した (Fig. 9)。

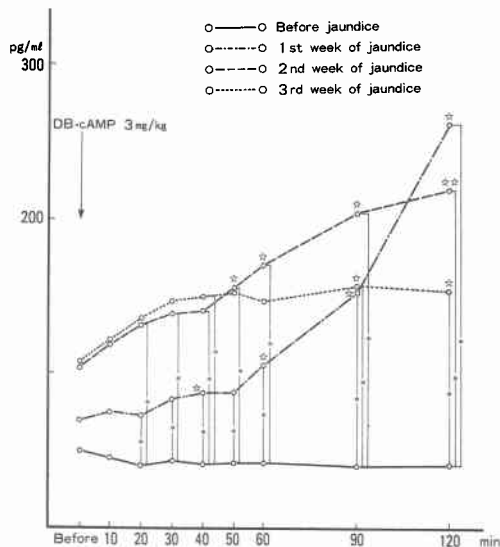
###### b. 門脈血中グルカゴン

DB-cAMP 負荷前の門脈血中 IRG 濃度は末梢血中より高値を示し、末梢血中と同様に黄疸時に高値となる傾向が認められた。

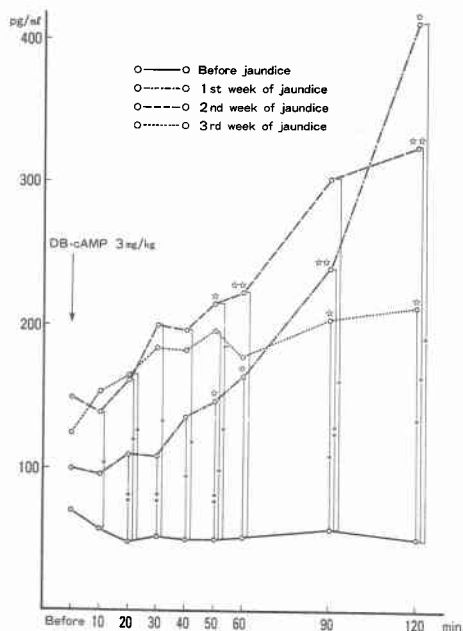
DB-cAMP 負荷後、IRG 反応曲線も末梢血より高値を示したがほぼ同様な傾向が認められた。黄疸前ではほとんど変化なく、黄疸時には IRG は有意に上昇した (Fig. 10)。

##### 2) DB-cAMP 0.2mg/kg/min 持続注入群 (2群)

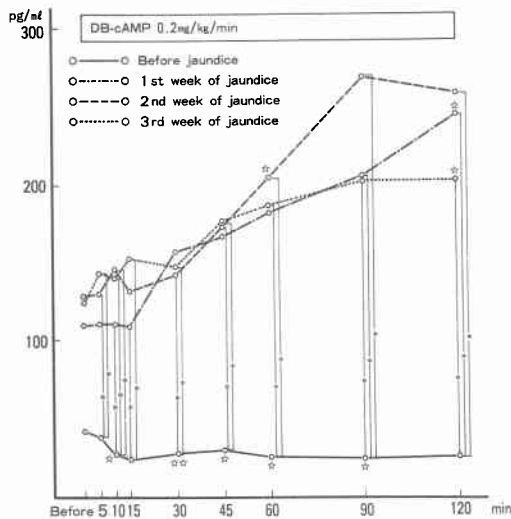
**Fig. 9** Response curve of peripheral vein IRG to one-shot injection of DB-cAMP 3mg/kg (group 1). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading ☆ $p < 0.05$ , ☆☆ $p < 0.01$



**Fig. 10** Response curve of portal vein IRG to one-shot injection of DB-cAMP 3mg/kg (group 1). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading ☆ $p < 0.05$ , ☆☆ $p < 0.01$



**Fig. 11** Response curve of peripheral vein IRG to continuous infusion of DB-cAMP 0.2mg/kg/min (group 2). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading ☆ $p < 0.05$ , ☆☆ $p < 0.01$



**a. 末梢血中グルカゴン**

DB-cAMP 負荷前の IRG 濃度は黄疸時に高値となる傾向が認められた。

黄疸前の IRG 反応曲線は負荷開始後15分まで徐々に減少し、以後ほとんど変化せず DB-cAMP 負荷開始後10分、30分、45分、60分にて負荷前値に比べ有意に低値を示した。黄疸時の IRG 反応曲線は1群と同様に負荷開始後有意の上昇が認められたが、黄疸の進行時による差異は認められなかった (Fig. 11)。

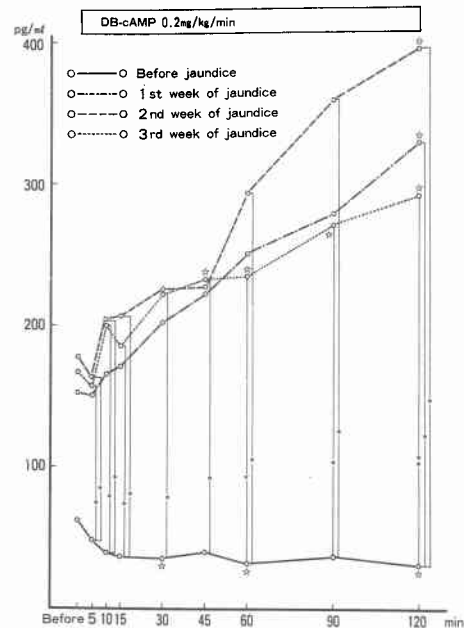
**b. 門脈血中グルカゴン**

DB-cAMP 負荷開始後の IRG 反応曲線は末梢血中より高値を呈したが、ほぼ同じ傾向が認められた。黄疸前では DB-cAMP 負荷開始後門脈血中 IRG は有意に低下が認められた。黄疸時には有意に上昇し、また黄疸前に対し有意に高値を維持した (Fig. 12)。

**考 察**

閉塞性黄疸において耐糖能異常、膵内分泌異常が1974年 Soler<sup>1)</sup>により報告され、本邦においても1978年小林ら<sup>2)</sup>が閉塞性黄疸における耐糖能の低下と糖尿病に似た糖負荷後のインシュリン初期分泌能低下、それに続く低反応を報告した。以来、閉塞性黄疸の病態解明に膵ホルモンの動態が重要視され黄疸による耐糖能および膵ホルモンの動態への影響、また膵ホルモンの

**Fig. 12** Response curve of portal vein IRG to continuous infusion of DB-cAMP 0.2mg/kg/min (group 2). The marks show significant differences at each point in time \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , in comparison with values before DB-cAMP loading ☆ $p < 0.05$ , ☆☆ $p < 0.01$



hepatotropic factor として黄疸障害肝への役割について多くの研究がなされている。

今回、黄疸犬において肝へ直接作用させるために門脈内に DB-cAMP を負荷し、DB-cAMP が黄疸障害肝の糖代謝および膵ホルモンの動態に及ぼす影響を経時的に検討した。DB-cAMP 負荷量は2群において臨床用量の上限である0.2mg/kg/min 持続投与とし、1群ではその15分間の投与量に相当する3mg/kg を one shot 注入とした。正常犬にて DB-cAMP 0.2mg/kg/min 門脈内持続投与を行ったところ、末梢血中の cAMP 濃度は負荷前が $110 \pm 24$ pMol/ml で負荷開始後10分にて $510 \pm 72$ pMol/ml、30分にて $790 \pm 220$ pMol/ml、60分にて $820 \pm 192$ pMol/ml に達し、門脈内投与でも十分に末梢血中の cAMP 濃度の上昇が認められた。

DB-cAMP 負荷時に血糖が上昇する機序は glyco-gen phospholyrase の活性化によるグリコーゲン分解作用 (glycogenolysis) の促進<sup>17)</sup>と糖新生系酵素の活性化による糖新生作用 (glyconeogenesis) の促進によると思われるが、主に前者によるものと考えられている。

今回の実験では1群, 2群ともにDB-cAMP 負荷後, 血糖の上昇が認められたが, 黄疸の進行に従って血糖上昇が減弱する傾向があり, 肝におけるグリコーゲン分解および糖新生が抑制されることが示唆された。その原因として肝細胞障害, 肝血流量の減少<sup>6)</sup>, ビリルビン, 胆汁酸などの血中濃度上昇によるグリコーゲン分解系および糖新生系酵素の抑制, 肝グリコーゲン貯蔵量の減少などが考えられる。国広ら<sup>15)</sup>は正常人と糖尿病患者にDB-cAMP 600mgを60分かけて点滴静注し, 空腹時血糖値および負荷後最高血糖値は糖尿病患者で有意に高値であったが両者の血糖上昇度には差のなかったことより, 肝におけるglycogenolysisの過程は耐糖能障害の有無により影響を受けないと述べている。松尾ら<sup>12)</sup>は無処置ラットおよびD-galactosamine障害肝ラットに対してDB-cAMP (50mg/kg)とグルカゴン(200 $\mu$ g/kg)を投与し糖代謝に及ぼす影響について, 両者ともに血糖を上昇させるがその効果はDB-cAMPに強く, グリコーゲン分解作用に関してはグルカゴンが強く, 糖新生系酵素であるphosphoenolpyruvic acid carboxykinase活性の促進作用と解糖系酵素であるpyruvate kinase活性の抑制作用はDB-cAMPの方が強いと報告している。

同じ耐糖能低下を伴う肝炎や肝硬変などでは糖刺激後インシュリン高反応がみられるのに対し, 閉塞性黄疸では低反応であるとされてきた<sup>6)18)</sup>。しかし, 閉塞性黄疸時, 糖負荷後の門脈血中インシュリンはむしろ高反応を示し, 末梢血中インシュリンが低反応なのはインシュリンのhepatic extractionの亢進によると報告されている<sup>5)~7)</sup>。DB-cAMP 負荷時の血中インシュリンの上昇はDB-cAMPの膵 $\beta$ 細胞に対する直接刺激作用<sup>19)</sup>と, 血糖上昇に対する2次的反応とする説がある<sup>15)</sup>。In vitroにおいてはDB-cAMPはインシュリン分泌刺激作用を有するとされているが<sup>20)21)</sup>, in vivoではインシュリン分泌を直接に刺激するかは明らかではない。今回の研究では1群, 2群ともにDB-cAMP 負荷後, 末梢血中および門脈血中のインシュリン上昇を認めたが, 黄疸の進行に伴いインシュリン分泌反応は減弱した。とくに1群(DB-cAMP 3mg/kg one shot 注入群)では黄疸の進行に従ってDB-cAMP 負荷後のIRI反応は減弱したが, 末梢血中でも門脈血中でも, 負荷後10分でIRIは最高値を示し, 以後漸減し, 糖負荷時に認められる初期分泌の欠如は認められなかった。黄疸進行時にもDB-cAMP 負荷後IRI初期反応が保たれている事実は, 1群でのIRI反応は血糖上昇に対

する2次的反応より, 主にDB-cAMPの膵への直接作用による事を示唆している。よって黄疸時に血糖上昇反応が減弱したためにその2次的反応としてのIRI反応が減弱したのではなく, DB-cAMPの膵への直接作用に対するIRI分泌が黄疸の進行により減弱すると考えられる。このことは黄疸時血液中に上昇したビリルビン<sup>22)</sup>や胆汁酸, あるいはcatabolismに 관련된副腎髄質機能異常<sup>23)</sup>などの因子により膵 $\beta$ 細胞が分泌抑制を受けたものと考えられる。総胆管結紮後2週の黄疸犬にてブドウ糖負荷時にはインシュリン初期反応は欠如したが, グルカゴン負荷時には初期反応は存在した<sup>7)</sup>との報告があり, グルカゴンはadenylcyclaseと結合しATPからcAMP産生を促進し, second messengerとしてcAMPを介して生物作用を発現させる<sup>24)</sup>とされており, 今回の成績と矛盾しない。2群(DB-cAMP 0.2mg/kg/min 持続注入群)でのDB-cAMP 負荷後IRI反応は黄疸前では負荷開始後15~30分にて急激に上昇し, その後ゆるやかに上昇しプラトーとなったのに対し, 黄疸時には徐々に上昇し黄疸1週目, 2週目では負荷後90分にて最高値を成し, 初期分泌が欠如しているように見られた。これはひとつには1群と2群でのDB-cAMP 負荷後の血糖反応の違いによるものと考えられる。2群では血糖が上昇している時間が長くなるため, DB-cAMPの膵への直接作用とともに, 1群以上に血糖上昇に対する2次的反応が関与してきているものと推測される。2群において黄疸1週目の門脈血中IRI反応は負荷開始後40分以後にて, 特に90分にて, 有意差はないが, 黄疸前のIRI値より高くなっており, 黄疸1週目の血糖反応が黄疸前の約半分の上昇にとどまることも考慮すると, 黄疸1週目の門脈血中インシュリンは黄疸前よりかなり高分泌反応の傾向にあり, 黄疸初期には膵 $\beta$ 細胞機能は亢進していると考えられる。笠原ら<sup>25)</sup>は閉塞性黄疸初期における肝機能障害によるインシュリンの高分泌反応を指摘し, 黄疸の進行とともにLangerhans島が障害され低分泌反応になると述べている。また沈ら<sup>26)</sup>は総胆管結紮ラットの膵を電顕的に観察し, 結紮2週後では $\beta$ 細胞は機能亢進の所見であり, 結紮4週後では $\beta$ 細胞は機能低下の所見であったと報告している。

末梢静脈血中と門脈血中のインシュリン濃度格差は大部分肝によるextractionによる<sup>27)</sup>といわれ, インシュリンのhepatic extractionは肝のup takeに相關する<sup>28)</sup>とされている。1群でDB-cAMP 負荷後IRI最高値を呈した10分値にてIRI末梢血/門脈血比は黄疸

2週目にて黄疸前に比べ有意に低下しており、インシュリンの肝での extraction が亢進していると考えられ、インシュリンの hepatotrophic factor としての黄疸障害肝への役割がうかがえる。また黄疸犬にて hepatotrophic factor としてグルカゴンがインシュリンの hepatic extraction を亢進させる可能性が報告されており<sup>7)</sup>、今回も DB-cAMP 負荷直後 IRI 末梢血/門脈血比は低下する傾向が認められ、DB-cAMP にも黄疸障害肝においてインシュリンの hepatic extraction を亢進させる可能性が考えられる。

閉塞性黄疸においても他の肝疾患と同様に高グルカゴン血症が認められることが報告されており<sup>29)</sup>、今回の研究でも DB-cAMP 負荷前の IRG 値は黄疸時に高値となる傾向が認められた。cAMP のグルカゴン分泌に対する作用については一致した見解は得られていない<sup>30)31)</sup>。今回、DB-cAMP 負荷後の IRG 反応は、黄疸前では、1群ではやや低下する傾向もみられたがほとんど変化せず、2群では軽度であるが有意に低下した。それに対し、黄疸時には、1群、2群ともに DB-cAMP 負荷後の IRG は有意に上昇する傾向が認められた。閉塞性黄疸では経口糖負荷試験(以下 oGTT)時に、糖尿病患者の場合と類似の IRG 奇異反応(すなわち正常者での様な IRG の抑制反応がみられず、IRG 増加傾向を示す。)が認められ、これは閉塞性黄疸だけで肝硬変、慢性肝炎などの他の肝疾患では認められないと報告されている<sup>3)</sup>。糖尿病における oGTT 時の IRG 奇異上昇はよく知られており<sup>32)</sup>、その機序はインシュリン分泌欠乏状態による2次的なものとされている<sup>33)</sup>。しかし、ヒト閉塞性黄疸では IRI はやや低反応であるにすぎず、ウサギ総胆管閉塞群では、IRI 過剰反応であるのに IRG 奇異反応が引き起されていることから、閉塞性黄疸時の IRG 奇異反応は糖尿病におけるそれとは機序を異にすると考えられている<sup>3)</sup>。今回の黄疸犬における DB-cAMP 負荷時 IRG 上昇反応はこの oGTT の IRG 奇異反応と類似の機序によるものかと思われる。DB-cAMP 負荷時の血糖上昇による2次的なものとも考えられるが、血糖上昇の少ない黄疸3週目でも IRG 上昇が認められるので、DB-cAMP が直接作用している可能性が強いと思われる。総胆管結紮ラットの膵を電顕的に観察した報告では、Langerhans 島の  $\alpha$  細胞は結紮2週後では  $\beta$  細胞とともに機能亢進状態であり、結紮4週後でも  $\beta$  細胞が退行性変化を認めるのに対し、 $\alpha$  細胞は機能亢進状態であるとされている<sup>26)</sup>。黄疸進行時の膵グルカゴン高分泌の機序として、

糖尿病のようにインシュリンの低分泌反応の関与、肝血流異常、肝障害による肝でも捕捉能力の低下<sup>34)</sup>、グルカゴンの代謝障害、胆汁中への排泄障害<sup>3)</sup>、肝障害による glucagon receptor の減少<sup>35)</sup>などが考えられている。グルカゴン高分泌は黄疸時の耐糖能低下に関与し、また hepatotrophic factor として黄疸による肝障害を代償するために何らかの役割を果たしている可能性が考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました泉雄勝教授、また直接御指導戴いた宮本幸男講師に深甚なる謝意を表するとともに、終始御指導、御助言を戴いた佐藤尚文博士および御協力を戴いた第2外科教室の各位に心より御礼を申し上げます。

#### 文 献

- 1) Soler NG, Exon PD, Path A et al: Carbohydrate tolerance and insulin responses in obstructive jaundice. *Br Med J* 4: 447-449, 1974
- 2) 小林 衛, 嶋田 紘, 新明紘一郎ほか: 閉塞性黄疸例における耐糖能とインスリン反応. *日消外会誌* 11: 694-700, 1978
- 3) 南條輝志男: 胆管閉塞時の耐糖能異常について. *日消病会誌* 79: 1603-1611, 1982
- 4) 小林 修: 総胆管結紮時および解除後の膵ホルモンの動態に関する実験的研究. *日消外会誌* 15: 1770-1784, 1982
- 5) 小林 衛, 武藤正樹, 鬼頭文彦ほか: 実験的閉塞性黄疸における糖負荷時門脈血インスリンの変動とその hepatic extraction の経時的变化. *日消外会誌* 16: 869-873, 1983
- 6) 小林 衛, 武藤正樹, 米沢 健ほか: 肝障害とインスリン反応との関連性に関する臨床的, 実験的研究. *日消外会誌* 18: 2323-2328, 1985
- 7) 小林 衛, 嶋田 紘, 新明紘一郎ほか: 閉塞性黄疸におけるブドウ糖およびグルカゴン刺激時のインスリン反応とその hepatic extraction. *日消病会誌* 78: 1226-1231, 1981
- 8) 川浦幸光, 山田哲司, 平野 誠ほか: 閉塞性黄疸時の肝機能の評価—グルカゴン負荷 c-AMP 肝組織血流量および肝組織像を中心に—. *日消外会誌* 17: 40-44, 1984
- 9) 森脇 稔: 閉塞性黄疸時の耐糖能, 膵内分泌能に関する臨床的研究. *日消外会誌* 21: 2002-2010, 1988
- 10) 梶川昌二, 黒田孝井, 袖山治嗣ほか: 肝外閉塞性黄疸時の肝膵相関(膵内分泌動態に関して). *Pharma Med* 6: 153-154, 1988
- 11) 山村秀夫, 吉武潤一, 吉竹 毅ほか: 急性循環不全に対する DBcAMP の効果—長時間体外循環を伴った開心術症例に対する placebo との二重盲検



- 比較試験一, 医のあゆみ 123 : 1100—1114, 1982
- 12) 松尾行雄, 竹崎英一, 末盛彰一ほか: D-galactosamine 障害ラットに対する dibutyryl cyclic AMP とグルカゴンによる糖代謝への影響, 肝臓 29 : 329—335, 1988
  - 13) Posternak TH, Sutherland EW, Henion WF: Derivatives of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate. Biochim Biophys Acta 65 : 558—560, 1962
  - 14) Suemori I: Experimental study of Dibutyryl cyclic AMP; its metabolic effects observed in anesthetized human subjects. Tohoku J Exp Med 117 : 111—118, 1975
  - 15) 国広 潔, 佐藤栄伸, 織部安裕ほか: Dibutyryl Cyclic AMP の健常者および糖尿病患者に及ぼす影響, 糖尿病 28 : 1235—1240, 1985
  - 16) 浅野 喬, 片伯部広太郎: Glucose, glucagon および dibutyryl c-AMP 静注負荷による C-peptide 分泌率の解析, Peptide hormones in pancreas 8 : 248—252, 1988
  - 17) Henion WF, Sutherland EW, Posternak TH: Effects of derivatives of adenosine 3',5'-monophosphate on liver slices and intact animals. Biochim Biophys Acta 148 : 106—113, 1967
  - 18) Collins JR, Crofford OB: Glucose intolerance and insulin resistance in patient with liver disease. Arch Intern Med 24 : 124—148, 1969
  - 19) 末盛郁男: Dibutyryl cyclic AMP に関する実験的研究—第1報. ヒトの代謝に及ぼす影響一, 麻醉 25 : 457—464, 1976
  - 20) Malaisse WJ, Malaisse LF, Mayhew D: A possible role for the adenylcyclase system in insulin secretion. J Clin Invest 46 : 1724—1734, 1967
  - 21) Lambert AE, Kanazawa Y, Burr IM et al: On the role of cyclic AMP in insulin release. I. Overall effects in cultured fetal rat pancreas. An NY Acad Sci 185 : 232—244, 1971
  - 22) 大柳治正, 白川 勝, 山下修一ほか: 閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討, 日消外会誌 8 : 211—219, 1975
  - 23) Muto M, Kobayashi M: An ultrastructural observation of adrenal chromaffin cells under obstructive jaundice. Clin Electron Microsc 15 : 71—76, 1982
  - 24) 梶沼 宏: 作用機序, 阿部正和, 奥野巍一編, グルカゴン—基礎と臨床一, 東京, 医歯薬出版, 1980, p48—56
  - 25) 笠原小五郎, 安田是知, 普天間朝夫ほか: 閉塞性黄疸の耐糖能障害におけるインスリン反応に関する臨床的研究, 日消外会誌 86 : 160—172, 1985
  - 26) 沈 敬補, 康 市損, 金 義哲ほか: 総胆管結紮ラットにおける膵内外分泌組織の形態学的変化, とくに電顕学的検討, 日消病会誌 81 : 92—100, 1984
  - 27) Kaden M, Harding P, Field JB et al: Effect of intraduodenal glucose administration on hepatic extraction of insulin in the anesthetized dog. J Clin Invest 52 : 2016—2028, 1973
  - 28) Bittner R, Beger HG, Kraas E et al: Insulin response and portal peripheral insulin difference during the oral glucose test in patients after abdominal operations. Eur Surg Res 8 : 289, 1976
  - 29) 猪尾和弘ほか: 胆汁と糖代謝(続報)—胆管閉塞時の高グルカゴン血症について一, 日内分泌会誌 53 : 348, 1977
  - 30) Toyata T, Sato S, Kudo M et al: Secretory regulation of endocrine pancreas: Cyclic AMP and glucagon secretion. J Clin Endocrinol Metab 41 : 81—89, 1975
  - 31) Weir GC, Knowlton SD, Martin DB: Nucleotide and nucleoside stimulation of glucagon secretion. Endocrinology 97 : 932—936, 1975
  - 32) Sanke T, Kondo M, Nanjo K et al: Plasma pancreatic glucagon response to oral glucose load in diabetic patients. Wakayama Med Rep 19 : 161—168, 1976
  - 33) Shichiri M, Kawamori R, Abe H: Normalization of paradoxical secretion of glucagon in diabetics who were controlled by the artificial beta cell. Diabetes 28 : 272—275, 1979
  - 34) Jaspán JB, Huen AH, Morley CG et al: The role of the liver in glucagon metabolism. J Clin Invest 60 : 421—428, 1977
  - 35) 酒井弘典, 三村 久, 津下 宏ほか: 閉塞性黄疸および減黄時のインスリンおよびグルカゴンレセプター, 外科と代謝・栄 24 : 196—197, 1987

**Changes of Blood Sugar and Pancreatic Hormone During Dibutyryl  
Cyclic Adenosine Monophosphate Load in Experimental  
Obstructive Jaundice in Dog**

Junichi Komiya

Second Department of Surgery, Gunma University School of Medicine

(Director: Prof. Masaru Izuo)

In order to investigate abnormalities of carbohydrate metabolism and pancreatic endocrine function in obstructive jaundice, the profile of changes in blood glucose, insulin and glucagon in response to DB-cAMP loading (group 1: 3 mg/kg one-shot injection in portal vein, group 2: 0.2 mg/kg/min 2-hour continuous infusion in portal vein) were monitored in dogs with obstructive jaundice. The results showed an increase in blood glucose in response to DB-cAMP loading, but after ligation of the common bile duct this blood glucose elevation lessened as jaundice progressed. DB-cAMP loading gave rise to an increase in both peripheral blood and portal vein immunoreactive insulin (IRI), however, this IRI elevation response lessened as jaundice progressed. The early IRI response to DB-cAMP loading was preserved even when jaundice was present. Pre-DB-cAMP loading immunoreactive glucagon (IRG) values were higher during jaundice than before jaundice was induced. There was hardly any change in the IRG response to DB-cAMP loading before jaundice in group 1, and there was a slight decrease in group 2. On the other hand, there was an IRG elevation response resembling the paradoxical IRG response during the oral glucose tolerance test in the presence of jaundice.

**Reprint requests:** Junichi Komiya Shimada Memorial Hospital  
607-22 Fujioka, Fujioka-shi, 371 JAPAN

---